

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-338331

(43) 公開日 平成4年(1992)11月25日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/365	A B C	7475-4C		
C 0 7 D 307/33		7729-4C	C 0 7 D 307/32	T
		7729-4C		Q

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願平3-111908

(22) 出願日 平成3年(1991)5月16日

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町4丁目1番1号

(72) 発明者 石橋 道男

大阪府堺市庭代台4丁目25番16号

(72) 発明者 西条 武俊

大阪府池田市伏尾台2丁目5番9号

(72) 発明者 岡田 孝夫

大阪府住吉区长居東3丁目15番26-704号

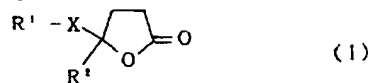
(74) 代理人 井理上 野河 信太郎

(54) 【発明の名称】  $\gamma$ -ラクトン免疫抑制剤

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (1) :

【化1】



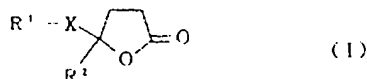
(式中、 $\text{R}^1$  は置換されていてもよいフェニル基を、 $\text{R}^2$  はエステル化されていてもよいカルボキシ基を、 $\text{X}$  は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す) で表わされる化合物を含有してなる免疫抑制剤。

【効果】 この化合物は急性及び慢性拒絶反応に強い抑制効果を示し、かつ低毒性のため免疫抑制剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)：

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいフェニル基を、R<sup>2</sup>はエステル化されていてもよいカルボキシ基を、Xは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す)

で表わされる化合物を含有してなる免疫抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はγ-ラクトン誘導体を含む免疫抑制剤に関する。特に本発明は、免疫抑制作用、血管新生抑制作用を有し、臓器移植時の拒絶反応、各種炎症性疾患(リウマチ、乾癬など)および癌などの治療および予防に用いることのできるγ-ラクトン誘導体を含む医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】一般式(1)で表わされるγ-ラクトンカルボン酸誘導体が抗菌剤またはその合成中間体として有用であることは開示されている(特開平1-34976)。しかしながら上記特許文献には一般式(1)で表わされる化合物が免疫抑制剤として有用であることは示されていない。

【0003】免疫抑制剤は、腎臓、心臓、肝臓などの臓器移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における移植片対宿主反応を抑制するうえで不可欠な薬剤である。また、自己免疫疾患における治療薬としても用いられる。免疫抑制剤は、治療上から、導入および維持薬剤と、急性拒絶反応時の薬剤に分けられる。

【0004】移植免疫反応は、T細胞を中心とした一次免疫応答と液性抗体をとまう二次免疫反応からなるとされている。事実、T細胞依存性免疫応答を強く抑制するサイクロスポリンの出現は、従来のアザチオプリンとブレドニゾンによる治療成績に比較して一次移植例の生存率のめざましい成績の向上をもたらした。すでに7-8年にわたる長期の観察の結果から、サイクロスポリンの有効性と限界も明らかになってきている。サイクロスポリンをふくめ、あらゆる免疫抑制剤の使用によっても、慢性拒絶反応のため移植後3年目には生存率約65%までに低下し、長期にわたる安定した生着が充分にえられているとはいえない。この理由として、1)患者自身の薬剤(サイクロスポリン)感受性の差、2)副作用による薬剤投与量の減量、3)従来の免疫抑制剤では十分に抑制しえない移植免疫反応系、たとえば、活性化単球・マクロファージの存在、があげられる。活性化単球・マクロファージ系エフェクターの産生抑制にステロイド剤は有効であるが、副作用のため長期の大量投与は不

可能であり、サイクロスポリンも活性化単球・マクロファージ系エフェクターを産生抑制するが、当薬剤のもつ感受性の差のため一定した薬効が期待しえない。そのため、拒絶反応の抑制が不十分となり、慢性拒絶反応により移植臓器不全となる。また、薬剤による副作用は、ステロイド剤に顕著にみられるように長期服用による副作用のため重篤な合併症をひきおこし、長期の生存率、生着率に重大な影響を及ぼす。

【0005】すなわち、現在の臓器移植における免疫抑制剤の新たな問題点は、サイクロスポリンのもつ薬剤感受性と薬効上の限界と、ステロイド剤の長期服用による副作用のため、長期にわたり安定した良好な成績がえられていないことである。とくに、拒絶反応に関わっているとおもわれる活性化単球・マクロファージ系エフェクターの産生抑制に優れた効果を示すステロイド剤に代わる、副作用の少ない免疫抑制剤は、まだ、発見されていない。

【0006】

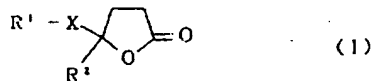
【発明が解決しようとする課題】本発明は、ステロイド剤の有する活性化単球・マクロファージ系エフェクターへの免疫抑制効果を代替し、副作用の少ない、導入および維持薬剤としての免疫抑制剤を提供するものである。

【0007】

【問題点を解決するための手段】本発明者らは上記問題点を解決するため、新規免疫抑制剤の探索研究を行った結果、意外にも一般式(1)で表わされる化合物が免疫抑制作用を有し、臓器移植時の拒絶反応を予防するための医薬として用いることができることを見出した。しかも一般式(1)で表わされる化合物はきわめて低毒性であることを見出し、本発明を完成した。

【0008】

【化2】



【0009】本発明が提供する免疫抑制剤が含有する前記一般式(1)で表わされる化合物においてR<sup>1</sup>で表わされる置換されていてもよいフェニル基としては、例えばハロゲン(例：フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、C<sub>1</sub>-3アルコキシから選ばれた基を1-3個有しているフェニル基があげられ、とりわけハロゲンで置換されていてもよいフェニル基が好ましく、特に4-クロロフェニル、4-フルオロフェニルおよび2,4-ジフルオロフェニルが好ましい。

【0010】前記一般式(1)で表わされる化合物においてR<sup>2</sup>で表わされるエステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えば、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、1-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、1-ブトキシカルボニル、n-ペン

(3)

特開平4-338331

3

ル、*t*-ブトキシカルボニルなど炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニルなどの炭素数8～13のアラルキルオキシカルボニルなどがあげられる。

【0011】前記一般式(1)で表わされる化合物にお

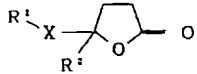
表 1

4

いてXで表わされる酸化されていてもよい硫黄原子としては酸化段階によってスルホキシド(—SO—)またはスルホン(—SO<sub>2</sub>—)であってもよい。前記一般式(1)で表わされる化合物を例示すると例えば表1に示す化合物があげられる。

【0012】

【表1】

			
化合物 番号	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>
1	Ph-	-O-	-COOPNB
2	Ph-	-O-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
3	Ph-	-O-	-COOH
4	Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
5	Ph-	-S-	-COOCH(Ph),
6	Ph-	-S-	-COOPNB
7	4-Cl-Ph-	-S-	-COOPNB
8	4-Cl-Ph-	-S-	-COOCH(Ph),
9	4-Cl-Ph-	-S-	-COOH
10	Ph-	-SO-	-COOCHPh,
11	Ph-	-SO-	-COOPNB
12	Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH(Ph),
13	4-Cl-Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
14	2 Cl Ph	S	COOCH <sub>2</sub> Ph
15	Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub>
16	4-CH <sub>3</sub> O-Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
17	Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH <sub>2</sub> Ph
18	Ph-	-S-	-COOH
19	Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOH
20	Ph-	-O-	-CH(Ph),

【表2】

表1 (つづき)

21	4-F-Ph-	-S-	-COOCH(Ph):
22	4-CH <sub>3</sub> O-Ph-	-S-	-COOCH(Ph):
23	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-S-	-COOCH(Ph):
24	4-F-Ph-	O	COOCH <sub>2</sub> Ph
25	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-O-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
26	4-F-Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
27	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-S-	-COOCH <sub>2</sub> Ph
28	4-F-Ph-	-S-	-COOH
29	4-CH <sub>3</sub> O-Ph-	-S-	-COOH
30	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-S-	-COOH
31	4-F-Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH <sub>2</sub> Ph
32	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH <sub>2</sub> Ph
33	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOCH(Ph):
34	4-F-Ph-	-O-	-COOH
35	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-O-	-COOH
36	4-F-Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOH
37	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOH
38	Ph-	-O-	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
39	4-F-Ph-	-O-	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
40	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-O-	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
41	4-F-Ph-	-S-	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
42	4-F-Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
43	4-CH <sub>3</sub> O-Ph-	-S-	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
44	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-S-	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
45	2,4-F <sub>2</sub> -Ph-	-SO <sub>2</sub> -	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Ph: フェニル基

PNB: p-ニトロベンジル基

【0013】表1中の化合物(1~19)は特開平-1-34976において抗菌剤またはその合成中間体として開示されている。

【0014】本発明が提供する免疫抑制剤が含有する前記一般式(1)で表わされる化合物は塩を形成していてもよく、薬理学的に許容される塩、例えばアルカリ金属(例、ナトリウム、カリウム)やアルカリ土類金属(例、マグネシウム、カルシウム)との塩などがあげられる。

【0015】前記一般式(1)で表わされる化合物は不斉炭素を有しているため、少くとも2個以上の立体異性体が存在し得る。従って本発明の免疫抑制剤はその単一の異性体、またはそれらの混合物のいずれも含有することができる。

【0016】本発明が提供する免疫抑制剤が含有する前記一般式(1)の化合物は(R<sup>1</sup>が1~2個のハロゲン

で置換されたフェニルであり、そしてR<sup>2</sup>がエトキシカルボニルまたはベンジロキシカルボニルであり、Xが酸素または酸化されていてもよい硫黄である)ことが好ましく、なかでも特に好ましい化合物は、

(1) 2-(4-クロロフェニル)チオ-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸ベンジルエステル(化合物13)

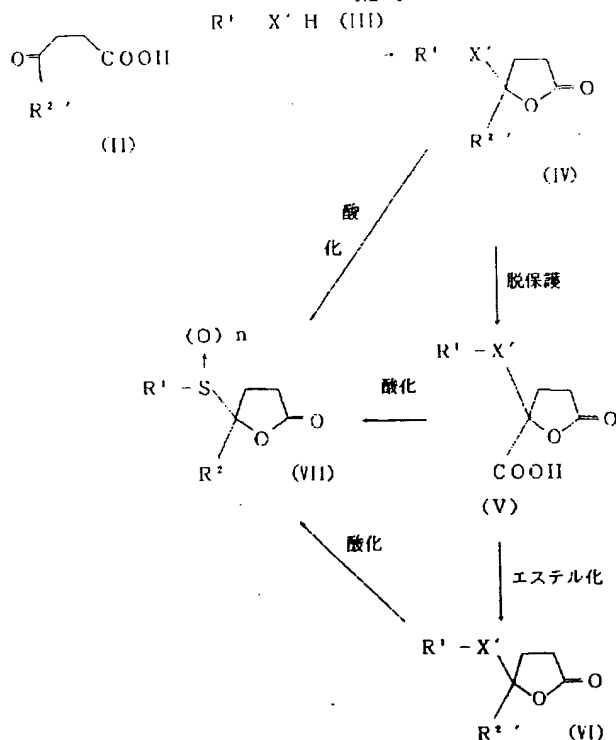
(2) 2-(4-フルオロフェニル)オキシ-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸エチルエステル(化合物39)

(3) 2-(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸ベンジルエステル(化合物32)

である。

【0017】式(1)の化合物は、例えば次の反応式で示される方法により製造することができる。本反応式中で化合物(1)は一般式(IV)、(V)、(VI)および(VII)で表わされている。

【化3】



〔式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同意義であり、 $R^{2'}$  はエステル化されたカルボキシ基を、 $X'$  は酸素原子も 30 しくは硫黄原子を、 $n$  は 1~2 の整数を示す。〕

【0019】 (有用性)

化合物の免疫抑制作用の評価は、次の実験によって行われた。

1. 試験管内におけるヒト活性化単球・マクロファージの産生に対する免疫抑制効果：ヒト活性化単球を試験管内において誘導産生する方法は、本共同発明者の石橋の確立した方法（文献1，2）により行った。Spontaneous plaque-forming cell (SPFC)は、新しい活性化単球で外から補体を加えずに同種赤血球を溶血する。このSPFCは、試験管内において二つのモデル条件においてそれぞれ産生誘導することができる。単球を含むヒト末梢血単核球を、1) 抗原刺激することなくヒトAB型血清添加RPMI 1640において6-7日間培養（条件①：自然免疫モデル）、2) 未処理ヒト末梢血単核球を、マイトマイシンC処理刺激細胞と同数加え、6-7日間同種混合培養（条件②：後天免疫モデル）、の二つの実験系にて培養することにより、単化化したヒト赤血

球にたいして溶血斑を形成するSPFCが誘導される。

【0020】化合物を、条件①：自然免疫モデルと条件②：後天免疫モデルにおいてそれぞれ培養開始と同時に添加し、対照とした溶媒時の活性化単球の産生数と比較し、試験管内における免疫抑制効果を検討した。

【0021】化合物(1)は、本試験法において免疫抑制活性を示した。表2に、化合物(18)、(13)、(39)、(36)、(16)、(32)および対照としてのサイクロスポリン、アザチオプリン、プレドニゾン、ミソリピンのIC50を示す。これら化合物は、抑制の作用様式から二つに分類された。すなわち、自然、および、後天免疫モデルのいずれも抑制を示すものと、後天免疫モデルだけを抑制するものがあった。

【0022】条件①と条件②を同時に抑制するもの：化合物（18），（13），（39），（32）。

条件②のみを抑制するもの：化合物（3 6），（1 6）。

**[0023]**

【表3】

表 2

化合物番号	IC50 ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	①自然免疫モデル	②後天免疫モデル
18	10	1
13	10	1
39	0.1	0.1
36	—	0.1
16	—	0.1
32	0.01	0.01
サイクロスポリン	2	2
アザチオプリン	2	2
プレドニゾロン	0.1	0.1
ミノリビン	—	2

## 【0024】文献

1. M. Ishibashi, Y. Kokado, S. Takahara, Y. Ichikawa, and T. Sonoda, Cellular immune response against human red blood cell antigens and renal allograft rejection, Transplant Proc, 19:4511-4515, 1987.

2. M. Ishibashi, S. Jiang, Y. Kokado, S. Takahara, and T. Sonoda, Immunopharmacologic effects of immunosuppressive agents explored by a new effector generation assay. Transplant Proc, 21:1854-1858, 1989.

【0025】2. ラット同種皮膚移植における生着延長効果

同種赤血球に対して溶血斑を形成する活性化単球・マクロファージは、ヒトだけでなくラットにおいても急性拒絶反応時の同種移植皮膚片浸潤細胞中に同様に見いだされる。また、ラットの同種皮膚移植モデルを用いた免疫

抑制剤の検討は、ヒトでの拒絶反応抑制効果を知るうえで有効である。

【0026】近交系ラット同種間でもっとも強い組織不適合の組合せを用いて、化合物の免疫抑制効果を検討した。ドナーをACI、レシビエントをLewisとし、それぞれ雄、9週にて、同種皮膚移植をおこなった。皮膚移植片は、レシビエントの前胸部にドナーの皮膚片3×3cm大を移植し、術後5日目から連日観察し、皮膚片が50%以上の壊死となった日を拒絶日とした。化合物は、5%アラビアゴム溶液に懸濁し、移植当日から14日間連続経口投与した。結果：表3に示すように、化合物(13)と化合物(39)に同種皮膚移植の生着延長効果が認められた。

【0027】

【表4】

表 3

	拒絶日	平均生存日数
対照群	N=6 : 6, 8, 8, 8, 8, 9	7.83±0.98
化合物 (13) 10mg/kg	N=6 : 6, 8, 9, 10, 10, 23	9.17±2.04
30mg/kg	N=6 : 7, 9, 9, 10, 12, 12, 12	9.83±1.94
100mg/kg	N=6 : 7, 7, 7, 14, 18, 23	12.67±6.83
対照群	N=6 : 7, 7, 7, 8, 9, 10	8.00±1.26
化合物 (39) 10mg/kg	N=6 : 7, 8, 9, 10, 13, 16	10.50±3.39
30mg/kg	N=6 : 7, 9, 9, 11, 13, 16	10.83±3.25*
100mg/kg	N=6 : 7, 9, 9, 10, 13, 16	10.67±3.27*
対照群	N=6 : 7, 7, 7, 7, 7, 7	7.00±0.00
サイクロスポリン		
1mg/kg	N=6 : 6, 7, 7, 7, 8, 9	7.33±1.03
3mg/kg	N=6 : 7, 7, 7, 7, 8, 10	7.67±1.21
10mg/kg	N=6 : 7, 7, 18, 18, 22, 22	15.67±6.94*
対照群	N=6 : 7, 7, 7, 8, 9, 10	8.00±1.26
プレドニゾロン		
1mg/kg	N=6 : 6, 7, 8, 10, 10, 14	9.17±2.86
4mg/kg	N=6 : 7, 8, 8, 10, 14, 14	10.17±3.13
16mg/kg	N=6 : 6, 7, 9, 9, 14, 18	10.59±4.59

【表5】

表 3 (つづき)

対照群	N=6 : 7, 7, 7, 8, 8, 9	7.67±0.33
アザチオプリン		
10mg/kg	N=6 : 7, 7, 9, 9, 9, 11	8.67±0.64
30mg/kg	N=6 : 8, 8, 8, 10, 10, 11	9.17±0.54*
100mg/kg	N=6 : 9, 9, 10, 11, 11, 11	10.33±0.33*

\* P&lt;0.05 (t-test)

## 【0028】3. 急性毒性

化合物 (13) の急性毒性をJcl:ICRマウスおよびJcl:Wistarラットを用いて検討した。化合物 (13) 1500mg/kgおよび3000mg/kgを前述のマウスおよびラットに経口投与した場合、いずれも死亡例はなかったことから、化合物 (13) は低毒性であり、安全に投与できることが明らかである。

## 【0029】

【発明の効果】本発明にかかわる化合物は、活性化単球・マクロファージによる拒絶反応を強力に抑制することから、急性拒絶反応だけでなく慢性拒絶反応の抑制効果が期待され、ステロイド剤の代替として、より副作用の少ない医薬品として有用である。

【0030】一般式 (I) で表わされる化合物またはそ



の塩を含有する免疫抑制剤の1口投与量は化合物(1)として約0.1~100mg/kg、さらに好ましくは約0.2~40mg/kgとなる量である。

【0031】化合物(1)を投与するには、化合物(1)またはその薬理的に許容される塩を常套手段によって、適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、たとえば錠剤、顆粒剤、カプセル剤、ドロップ剤などの剤型にして経口的に投与することができ、または常套手段によってたとえば注射剤に成型し、常套手段によって製造された滅菌性担体中に配合し非経

10 口的に投与することができる。  
【0032】上記経口製剤、例えば錠剤を製造する際には、結合剤(例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴールなど)、崩壊剤(例、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、賦形剤(例、乳糖、デンプンなど)、滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)などを適宜配合することができる。

【0033】また非経口製剤、たとえば注射剤を製造する際には、等張化剤(例、ブドウ糖、D-ソルビトル、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど)、防腐剤(例、ベンジルアルコール、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなど)、緩衝剤(例、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液など)などを適宜配合することができる。

【0034】次に参考例および実施例をもってさらに詳細に本発明の内容を説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

# 【0035】参考例1

2-フェノキシ-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸 ベンズヒドリルエステル〔化合物(20)〕の製造：フェノール(2.1g)、2-オキソグルタル酸 1-ベンズヒドリルエステル(6.2g)とDCC(4.6g)をジクロロメタン(100ml)に加え、得られた混液を室温で12時間かき混ぜた。析出した結晶を濾去した。濾液を減圧濃縮後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：ヘキサン(3：2)で溶出した。目的画分を減圧濃縮し、得られた油状物をイソプロピルエーテルから結晶化させると題記化合物(20)が無色プリズム晶として得られた。

収量 2.0g(26%)

融点 115-117℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ：2.43-2.87(4H, m), 6.84(1H, s), 6.94-7.37(15H, m)

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>として

20 計算値：C, 74.21; H, 5.19

実測値：C, 74.04; H, 5.18

# 【0036】参考例2-8

参考例1と同様にして表4に示した化合物を、表に示した条件下で反応させると、化合物21-27が得られた。

【0037】

〔表6〕



表 4 (つづき)

4	2,4-ジフルオ ロチオフェノ ール (7.3g) DCC (10.3g) 2-オキソグ ルタル酸1- ベンズヒドリ ルエステル (15.6g)	ジクロロメ タン (150ml) 室 温 (16時間)	2-(2,4-ジフルオロフェニル )チオ-5-オキソ-2-テ トラヒドロフランカルボン酸 ベンズヒドリルエステル(化 合物23):収量10.5g(48%) 融点 147-148 °C <sup>1</sup> H-NMR(CDC1 <sub>3</sub> ) δ:2.45 2. 92(4H, m), 6.54 6.70(2H, m), 6.83(1H, s), 7.14 7.40(1H, m) 元素分析値: C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> F <sub>2</sub> Sとして 計算値: C, 65.45; H, 4.12 実測値: C, 65.22; H, 4.33
5	4-フルオロ フェノール (3.4g) DCC (6.3g) 2-オキソグ ルタル酸1- ベンジルエス テル (7.1g)	ジクロロメ タン (50ml) 室 温 (10時間)	2-(4-フルオロフェノキ シ)-5-オキソ-2-テト ラヒドロフランカルボン酸-ベ ンジルエステル(化合物24) :収量3.2g(25%) 融点 77-79°C <sup>1</sup> H-NMR(CDC1 <sub>3</sub> ) δ:2.53-2. 88(4H, m), 5.10(1H, d, J=12Hz ) , 5.19(1H, d, J=12Hz), 6.82 7.34(9H, m)

【表9】

表 4 (つづき)

			元素分析値： $C_{11}H_{13}FO_5$ として 計算値：C. 65.45；H. 4.58 実測値：C. 65.20；H. 4.54
6	2,4-ジフルオ ロフェノール (1.3g) DCC (2.1g) 2-オキソグ ルタル酸1- ベンジルエス テル (2.4g)	ジクロロメ タン (50ml) 室 温 (1.5時間)	2-(2,4-ジフルオロフェノキ シ) 5-オキソ-2-テト ラヒドロフランカルボン酸 ベンジルエステル(化合物25 )：収量3g(12%) 融点 67-69°C $^1H$ NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 2.54-2. 88(4H, m), 5.14(1H, d, J=12Hz ), 5.24(1H, d, J=12Hz), 6.56 6.82(2H, m), 7.11 7.39(6H, m) 元素分析値： $C_{11}H_{11}F_2O_5$ として 計算値：C. 62.07；H. 4.05 実測値：C. 61.99；H. 4.32

[表10]

表 4 (つづき)

7	4-フルオロ チオフェノー ル (1.3g) DCC (2.1g) 2-オキソグ ルタル酸1- ベンジルエス テル (2.4g)	ジクロロメ タン (50ml) 室 温 (12時間)	2 (4-フルオロフェニル )チオ-5-オキソ-2-テ トラヒドロフランカルボン酸 ベンジルエステル (化合物26) ): 収量2.4g (68%) 融点 56-57°C <sup>1</sup> H-NMR(CDC1 <sub>3</sub> ) δ: 2.39-2. 89(4H, m), 5.01(1H, d, J=12Hz , 5.11(1H, d, J=12Hz), 6.88 -6.97(2H, m), 7.20-7.46(7H, m) 元素分析値: C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Sとして 計算値: C, 62.42; H, 4.36 実測値: C, 62.37; H, 4.32
8	2,4-ジフルオ ロチオフェノ -ル (4.38g) DCC (6.2g)	ジクロロメ タン (90ml) 室 温 (14時間)	2 (2,4-ジフルオロフェニル )チオ-5-オキソ-2-テ トラヒドロフランカルボン酸 ベンジルエステル (化合物27) ): 収量4.1g (37%)

【表11】

表 4 (つづき)

	2-オキソグ ルタル酸1- ベンジルエス テル (7.1g)		融点 79-80°C <sup>1</sup> H-NMR(CDC1 <sub>3</sub> ) δ: 2.40-2. 90(4H, m), 5.14(2H, s), 6.67 6.85(2H, m), 7.20-7.50(6H, m) 元素分析値: C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Sとして 計算値: C, 59.33; H, 3.87 実測値: C, 59.49; H, 3.89
--	--	--	---

## 【0038】参考例9

化合物21 (4.2g) をジクロロメタン (80ml) に溶解し、氷冷下でアニソール (4ml) とトリフルオロ酢酸 (4.5ml) を加えた。反応液を氷冷下で2時間かき混ぜた後減圧留去し、残留物に5%重ソウ水 (1

50ml) と酢酸エチル (50ml) を加えて水層を分取した。水層を2N-塩酸でpH3.0に調整後、酢酸エチル (60ml) で2回抽出し、酢酸エチル層を合わせて水洗 (40ml) し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧留去すると2-(4-フルオロフェニル)チオ-5-オ

キソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸(化合物28)が無色油状物として得られた。

収量 2.3g (86%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41-2.90 (4H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 8.48 (1H, bs)  
SIMS ( $m/z$ ): 257 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0039】参考例10

化合物22 (1.9g)を参考例9と同様にしてトリフルオロ酢酸で処理すると、2-(4-メトキシフェニル)チオ-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸(化合物29)が無色油状物として得られた。収量 1.1g (95%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41-2.90 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.86-6.90 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 8.47 (1H, bs)

SIMS ( $m/z$ ): 269 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0040】参考例11

化合物23 (7.9g)を参考例9と同様にしてトリフルオロ酢酸で処理すると、2-(2,4-ジフルオロフェニル)チオ-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸(化合物30)が得られた。イソプロピルエーテルから結晶化すると無色プリズム晶となった。

収量 4.23g (86%)

融点 88-89℃

$\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40-3.00 (4H, m), 6.79-7.02 (2H, m), 7.50-7.70 (1H, m).

元素分析値:  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_4\text{S}$  として

計算値: C, 48.18; H, 2.94

実測値: C, 48.46; H, 3.22

【0041】参考例12

化合物26 (2.4g)をジクロロメタン(60ml)に溶解し、 $m$ -クロロ過安息香酸(4.4g)を加えて室温で3時間かき混ぜた。反応液を濾過して不溶物を除き、濾液に5%重ソウ水(100ml)とジクロロメタン(60ml)を加えた。ジクロロメタン層を分離し、水洗(30ml)乾燥( $\text{MgSO}_4$ )後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.9×50cm, 溶出液、ジクロロメタン)で精製した。目的分画を濃縮し、残留物にイソプロピルエーテルを加えると、2-(4-フルオロフェニル)スルホンル-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸ベンジルエステル(化合物31)が無色針状晶として得られた。

収量 0.82g (32%)

融点 129-131℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.61-3.38 (4H, m), 5.10 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 5.21 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 6.99-7.07 (2H, m), 7.23-7.42 (5H, m), 7.66-7.72 (2H, m)

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FO}_6\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 56.46; H, 4.04

実測値: C, 56.45; H, 3.94

【0042】参考例13-16

参考例12と同様にして、表5に示す化合物を $m$ -クロロ過安息香酸で酸化すると、対応するスルホン体(化合物32, 33, 42, 45)が得られた。

30 【0043】

【表12】

表 5

参考例 番号	原料化合物	反応条件	生成物
13	化合物27 (2.0g) m-クロロ過 安息香酸 (3.5g)	ジクロロメ タン (50ml) 室 温 (3時間)	2-(2,4-ジフルオロフェニル )スルホニル-5-オキソ 2-テトラヒドロフジカル ボン酸 ベンジルエステル (化合物32) : 収量0.81g(37%) 融点 129-130 °C <sup>1</sup> H-NMR(CDC1 <sub>3</sub> ) δ: 2.60-3.32(4H, m), 5.14(1H, d, J=12Hz), 5.27(1H, d, J=12Hz), 6.75-6.90(2H, m), 7.20-7.45(5H, m), 7.51-7.68(1H, m) 元素分析値: C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Sとして 計算値: C, 54.54; H, 3.56 実測値: C, 54.81; H, 3.57

【表13】

表 5 (つづき)

14	化合物23 (2.0g) m-クロロ過 安息香酸 (2.9g)	ジクロロメ タン (43ml) 室 温 (3時間)	2-(2,4-ジフルオロフェニル )スルホニル-5-オキソ- 2-テトラヒドロフランカル ボン酸 ベンズヒドリルエス テル(化合物33): 収量0.65g (30%) 油状物 <sup>1</sup> H NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ:2.55-3. 30(4H, m), 6.60-6.79(2H, m), 6.88(1H, s), 7.15-7.55(1H, m) SIMS(m/z): 473(M+H) <sup>+</sup>
15	化合物41 (0.6g) m-クロロ過 安息香酸 (1.1g)	ジクロロメ タン (30ml) 室 温 (3時間)	2-(4-フルオロフェニル )スルホニル-5-オキソ- 2-テトラヒドロフランカル ボン酸 エチルエステル(化 合物42): 収量0.33g(52%) 融点 47-49°C

【表14】



表 5 (つづき)

			<sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ: 1.17(3H, t, J=7Hz), 2.61-3.34(4H, m), 4.04-4.23(2H, m), 7.23 7.31(2H, m), 7.91 7.98(2H, m) 元素分析値: C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> FO <sub>4</sub> Sとして 計算値: C, 49.36; H, 4.14 実測値: C, 48.98; H, 4.09
16	化合物44 (1.3g) m-クロロ過 安息香酸 (2.7g)	ジクロロメ タン (38ml) 空 温 (3時間)	2-(2,4-ジフルオロフェニル) )スルホニル 5 オキソ 2-テトラヒドロフランカル ボン酸 エチルエステル(化 合物45): 収量0.44g(31%) 油状物 <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ: 1.25(3H, t, J=7Hz), 2.60 3.30(4H, m), 4.27(2H, q, J=7Hz), 6.95-7.18(2H, m), 7.80 7.98(1H, m) SIMS(m/z): 335(M+H) <sup>+</sup>

## 【0044】参考例17

化合物24 (1.2g)をメタノール(30ml)に溶解し、5%パラジウム-炭素(0.8g)を加えた。室温常圧下で45分間接触還元した。触媒をセライトで濾去し、触媒を少量のメタノールで洗浄した。メタノール部分を合わせて減圧留去し、残留物にジクロロメタン(20ml)を加えて乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。減圧留去後、残留物にヘキサンを加えると2-(4-フルオロフェノキシ)-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸(化合物34)が無色針状晶として得られた。

収量 0.64g (74%)

融点 122-124℃

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2.54-2.83(4H, m), 6.15(1H, bs), 6.93-7.12(4H, m)

元素分析値: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>FO<sub>5</sub>・1/4H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 54.00; H, 3.88

実測値: C, 54.22; H, 3.88

## 【0045】参考例18-20

参考例17と同様にして、表6に示した化合物を接触還元して脱保護反応を行うとカルボン酸体(化合物35-37)が得られた。

## 【0046】

40 [表15]

表 6

参考例 番号	原料化合物	生成物
18	化合物25 (1.2g)	2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸 (化合物35): 収量0.61g (70%) 融点 103-105 °C <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ: 2.61-2.87(4H, m), 6.75-6.98(3H, m), 7.20-7.39(1H, m) 元素分析値: C, H, F, O. として 計算値: C, 51.17; H, 3.12 実測値: C, 51.01; H, 3.13
19	化合物31 (0.7g)	2-(4-フルオロフェニル)スルホニル-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸 (化合物36): 収量0.3g (56%) 融点 77-78°C <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ: 2.62-3.34(4H, m), 7.23-7.32(3H, m), 7.93-8.00(2H, m) 元素分析値: C, H, F, O, S H, Oとして 計算値: C, 43.14; H, 3.62 実測値: C, 42.93; H, 3.53

【表16】

表 6 (つづき)

20	化合物33 (0.65g)	2-(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸 (化合物37) 収量0.17g (41%) 融点 140-141 °C <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ: 2.60-2.98(4H, m), 7.35-7.50(1H, m), 7.60-7.78(1H, m), 7.80-7.99(1H, m) 元素分析値: C, H, F, O, Sとして 計算値: C, 43.14; H, 2.63 実測値: C, 43.25; H, 2.54
----	------------------	--

【0047】参考例21

化合物3 (0.55g) をジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、ヨウ化エチル (0.6 ml) と炭酸カリウム (3.42g) を加えて、室温で3時間かき混ぜ

た。反応液を水 (100 ml) に加えて、酢酸エチル (100 ml) で2回抽出した。酢酸エチル層を合わせ水洗 (100 ml) し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

33

ー (2.9×30 cm, 溶出液、酢酸エチル：ヘキサン  
=1:1) で精製した。目的分画を濃縮し、残留物にヘ  
キサンを加えると2-フェノキシ-5-オキソ-2-テ  
トラヒドロフランカルボン酸エチルエステル (化合物3  
8) が無色針状結晶として得られた。

収量 0.48 g (79%)

融点 82-83℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12 (3H, t,  
J=7 Hz), 2.49-2.91 (4H, m), 4.

09-4.31 (2H, m), 7.07-7.12 (3

表 7

34

11, m), 7.24-7.32 (2H, m)

元素分析値: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> として

計算値: C, 62.39; H, 5.64

実測値: C, 62.37; H, 5.61

【0048】参考例22-26

参考例21と同様にして表7に示した化合物をヨウ化エ  
チルと反応させると、対応するエチルエステル体 (化合  
物39-41, 43-44) が得られた。

【0049】

【表17】

参考例 番号	原料化合物	反応条件	生成物
22	化合物34 (0.79g) ヨウ化エチル (0.81ml) 炭酸カリウム (4.6g)	N, N-ジ メチルホル ムアミド (10ml) 室 温 (2.5時間)	2-(4-フルオロフェノキ シ)-5-オキソ-2-テト ラヒドロフランカルボン酸 エチルエステル (化合物39) : 収量0.31g (50%) 融点 85-87℃ <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.14 (3H , t, J=7Hz), 2.49-2.92 (4H, m) , 4.11-4.32 (2H, m), 6.92-7. 12 (4H, m) 元素分析値: C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> FO <sub>5</sub> として 計算値: C, 58.21; H, 4.88 実測値: C, 58.23; H, 4.89

【表18】

表 7 (つづき)

23	化合物35 (0.66g) ヨウ化エチル (0.63ml) 炭酸カリウム (3.57g)	N, N ジ メチルホル ムアミド (15ml) 室 温 (2時間)	2-(2,4-ジフルオロフェノキ シ)-5-オキソ-2-テト ラヒドロフランカルボン酸 エチルエステル(化合物40) : 収量0.33g(45%), 油状物 <sup>1</sup> H-NMR(CDCI <sub>3</sub> ) δ: 1.21(3H , t, J=7Hz), 2.53 2.94(4H, m) , 4.14 4.33(2H, m), 6.71-6. 93(2H, m), 7.20-7.32(1H, m) 元素分析値: C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> O <sub>5</sub> として 計算値: C, 54.55; H, 4.23 実測値: C, 54.69; H, 4.24
24	化合物28 (0.64g) ヨウ化エチル (0.4ml) 炭酸カリウム (3.42g)	N, N-ジ メチルホル ムアミド (10ml) 室 温 (2時間)	2-(4-フルオロフェニル )チオ-5-オキソ-2-テ トラヒドロフランカルボン酸 エチルエステル(化合物41) : 収量1.11g(70%), 油状物

【表19】

表 7 (つづき)

			<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.12(3H, t, J=7Hz), 2.40-2.91(4H, m), 4.01-4.20(2H, m), 7.02-7.10(2H, m), 7.54-7.61(2H, m) 元素分析値: C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> FO <sub>4</sub> Sとして 計算値: C, 54.92; H, 4.61 実測値: C, 54.58; H, 4.58
25	化合物29 (0.63g) ヨウ化エチル (0.4ml) 炭酸カリウム (3.42g)	N, N-ジ メチルホル ムアミド (10ml) 室 温 (2時間)	2-(4-メトキシフェニル) チオ-5-オキソ-2-テ トラヒドロフランカルボン酸 エチルエステル(化合物43) : 収量0.44g(63%) 融点 35-36°C <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.15(3H, t, J=7Hz), 2.39-2.88(4H, m), 3.82(3H, s), 4.06-4.18(2H, m), 6.86-6.90(2H, m), 7.48-7.52(2H, m) 元素分析値: C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> Sとして 計算値: C, 56.74; H, 5.44 実測値: C, 56.69; H, 5.57

【表20】

表 7 (つづき)

25	化合物30 (2.8g) ヨウ化エチル (3.5g) 炭酸カリウム (14.7g)	N, N-ジ メチルホル ムアミド (40ml) 室 温 (4時間)	2-(2,4-ジフルオロフェニル) チオ-5-オキソ-2-テ トラヒドロフランカルボン酸 エチルエステル(化合物44) : 収量2.6g(85%) 油状物 <sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.20(3H, t, J=7Hz), 2.40-2.92(4H, m), 4.17(2H, q, J=7Hz), 6.82-6.99(2H, m), 7.50-7.65(1H, m) SIMS(m/z): 303(MH <sup>+</sup> )
----	--	---	---

(21)

特開平4-338331

39

40

## 錠剤

(1) 2-(4-クロロフルオロフェニル)チオ-5-オキソ-2-	
テトラヒドロフランカルボン酸 ベンジルエステル	10g
(2) 乳糖	90g
(3) トウモロコシ澱粉	29g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1g
	130g

成分(1)、(2)および17gの成分(3)を混和し、7gの成分(3)から作ったペーストとともに顆粒化し、この顆粒に5gの成分(3)と成分(4)を加えて混和し、混合物を圧縮錠剤機で圧縮し、錠剤1錠当り\*

\*成分(1)を10mg含有する直径7mmの錠剤100個を製造する。

10 【0051】実施例2

## カプセル剤

(1) 2-(4-フルオロフェニル)オキシ-5-オキソ-2-	
テトラヒドロフランカルボン酸 エチルエステル	50mg
(2) 乳糖	14mg
(3) トウモロコシ澱粉	29mg
(4) ヒドロキシプロピルセルロース	6mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	1mg

1カプセルあたり 100mg

上記の成分(1)、(2)、(3)、(4)を混和した後、常法に従って顆粒化する。これに成分(5)を加

え、常法に従ってゼラチンカプセルに封入し、カプセル剤とする。

XP-002095370

- 1/1 - (C) WPI / DERWENT  
AN - 93-012141 502!  
AP - JP910111908 910516  
PR - JP910111908 910516  
TI - Gamma-butyrolactone deriv. immunosuppressive agent - effective for prevention and treatment of rejection in organ transplant, inflammatory disorder e.g. rheumatoid and psoriasis, and cancer  
IW - GAMMA BUTYROLACTONE DERIVATIVE IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT EFFECT PREVENT TREAT REJECT ORGAN TRANSPLANT INFLAMMATION DISORDER RHEUMATISM PSORIASIS CANCER  
PA - (TAKE ) TAKEDA CHEM IND LTD  
PN - JP4338331 A 921125 DW9302 A61K31/365 021pp  
ORD - 1992-11-25  
IC - A61K31/365 ; C07D307/33  
FS - CPI  
DC - B03  
AB - J04338331 Immunosuppressive agent contg. the cpd. of formula (I) is new. In (I) R1 = phenyl which may be substd. R2 = carboxy which may be esterificated X = O or S which may be oxidised. Examples of R1 are halogen, phenyl with 1-3 C 1-3 alkoxy, pref. phenyl which may be substituted with halogen, more pref. 4-chlorophenyl, 4-fluorophenyl and 2,4-difluorophenyl. Examples of R2 are carboxy; C2-5 alkoxy carbonyl e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, i-propoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl and t-butoxycarbonyl; C8-13 aralkyloxycarbonyl, e.g. benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl and benzyldryloxycarbonyl. Example of X is (-SO-) or (-SO2-).  
- Daily dosage of (I) is 0.1-100 mg/kg, pref. 0.2-40 mg/kg. (I) is formulated into tablets, granules, capsules and drops for oral admin., and injections for parenteral admin.  
- USE/ADVANTAGE - (I) strongly suppresses both acute and chronic rejections caused by activated monocyte macrophage when organ transplant is carried out, therefore it is expected as a substituent of steroid with fewer side effects. (I) is extremely low toxic.  
- (Dwg.0/0)